

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 89402001.5

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C 07 D 239/50**  
**C 07 D 498/04, A 61 K 7/06**

(22) Date de dépôt: 12.07.89

(30) Priorité: 29.07.88 LU 87304

(71) Demandeur: L'OREAL  
 14, Rue Royale  
 F-75008 Paris (FR)

(43) Date de publication de la demande:  
 31.01.90 Bulletin 90/05

(72) Inventeur: Maignan, Jean  
 8, Rue Halévy  
 F-93290 Tremblay-les-Gonesse (FR)

(84) Etats contractants désignés:  
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

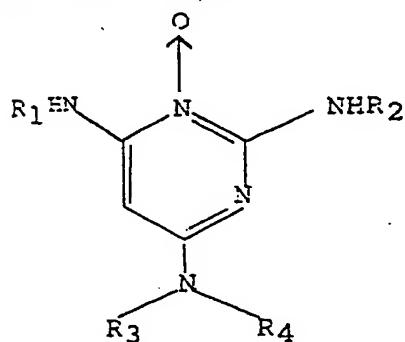
Lang, Gérard  
 44, Avenue Lacour  
 F-95210 Saint-Gratien (FR)

(74) Mandataire: Casalonga, Axel et al  
 BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE Morassistrasse 8  
 D-8000 München 5 (DE)

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR.

(54) Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3, leur préparation et leur utilisation en cosmétique et dermopharmacie.

(57) Composé répondant à la formule :



sous réserve toutefois que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène;  
 R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, alkyle, cycloalkyle, aryle ou aralkyle, substitués par un groupement hydroxyle, amino et/ou carboxylique, un reste de sucre, un hétérocycle.

dans laquelle :  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent hydrogène, alkyle, alcényle, cycloalkyle, aryle ou aralkyle, un hétérocycle;  
 R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement carbamoyle, de formule :

**Description****Nouveaux dérivés d'uréylène triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3, leur préparation et leur utilisation en cosmétique et dermopharmacie.**

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3, leur préparation et à des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique.

On connaît déjà, dans l'état de la technique, la pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent antihypertenseur, mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

La demanderesse avait découvert de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3 qui sont des mono- ou des diurées dans les positions 2 et/ou 4 du triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3.

Ces composés ont fait l'objet d'une demande de brevet au Luxembourg n° 86 959.

Les composés monourées étaient synthétisés par addition d'un isocyanate ou par réaction d'un chlorure de carbamoyle sur l'une des deux fonctions amine des triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3.

Les composés diurées étaient synthétisés en utilisant un excès d'isocyanate.

Dans les deux cas précités, à partir des isocyanates ou des chlorures de carbamoyle, les urées obtenues ne pouvaient pas comporter des groupements hydrophiles tels que des radicaux hydroxyle ou amine; ces radicaux étant incompatibles avec une fonction isocyanate ou chlorure de carbamoyle. De plus, le nombre de chlorure de carbamoyle commerciaux est très limité. Ainsi, les chlorures de carbamoyle dans lesquels l'atome d'azote fait partie d'un cycle ne sont pas commercialisés.

La demanderesse vient de découvrir de nouveaux produits dérivés de la pyrimidine oxyde-3 qui sont des mono- ou des di-urées dans les positions 2 et/ou 4 du triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3 dont l'atome d'azote de la fonction urée qui n'est pas relié au noyau pyrimidine est substitué ou disubstitué par un radical comportant une ou plusieurs fonction(s) hydroxyle ou amine ou forme lorsqu'il est disubstitué un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatome(s).

Elle a découvert que ces nouvelles urées étaient particulièrement efficaces pour la repousse des cheveux et pouvaient être utilisées notamment dans le traitement des maladies du cuir chevelu, telles que la pelade, la chute des cheveux, la dermatite desquamante, l'alopecie.

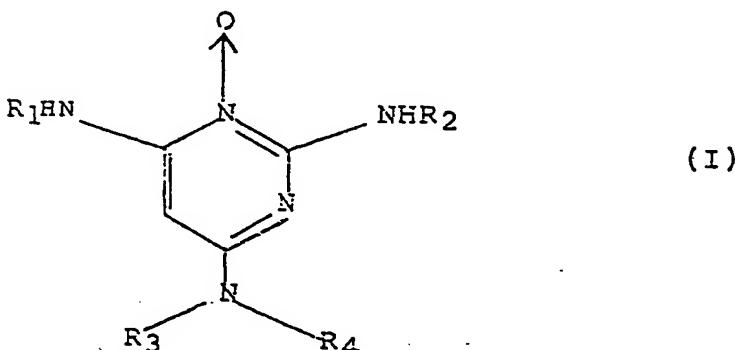
L'invention a donc pour objet de nouveaux dérivés de triamino-2,4,6 pyrimidine oxyde-3.

Un autre objet de l'invention est constitué par leur procédé de préparation.

L'invention concerne également les compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques mettant en oeuvre ces composés.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

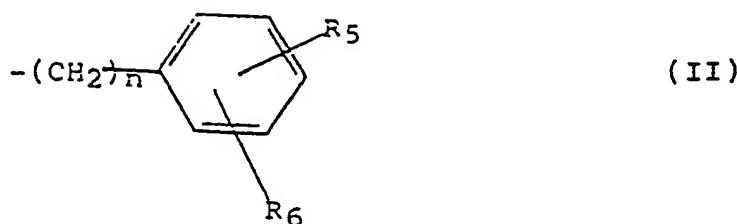
Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle :

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupement(s) alkyle inférieur, un groupement cycloalcène, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant être eux-mêmes substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle.

R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> désignent également un groupement aryle ou aralkyle, répondant à la formule :



5

dans laquelle:

$n$  peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où  $R_5$  et/ou  $R_6$ , indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, ou encore un groupement carboxylique, ainsi que les formes salifiées, esters et amides de ces derniers,  $R_3$  et  $R_4$ , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de 3 à 7 atomes de carbone,

$R_1$  et/ou  $R_2$ , indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène ou un groupement carbamoyle, de formule :



10

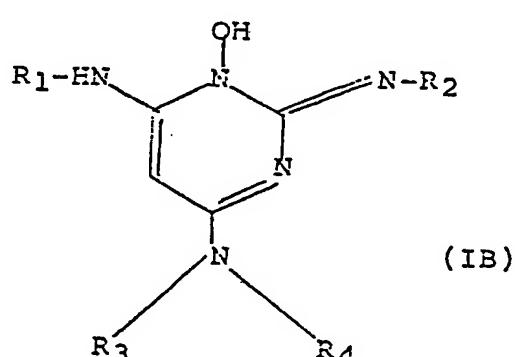
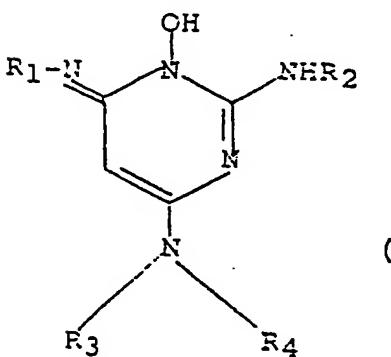
15

20

sous réserve toutefois que  $R_1$  et  $R_2$  ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène, et dans laquelle :

$R_7$  et/ou  $R_8$  désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle et/ou amino, cette chaîne alkyle pouvant éventuellement être interrompue par un ou plusieurs hétéroatome(s) tel(s) qu'un atome de soufre, d'azote ou d'oxygène, un groupement cycloalkyle, aryle ou aralkyle, substitué par un groupement hydroxyle, amino et/ou carboxylique ;  $R_7$  et/ou  $R_8$  peuvent également désigner également un reste de sucre ;  $R_7$  et  $R_8$  peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatome(s).

Les composés conformes à l'invention peuvent également exister sous la forme tautomère répondant aux formules (IA) et (IB) suivantes :



25

30

35

40

45

50

Il est entendu que ces formes tautomères (I), (IA) et (IB) peuvent être présentées dans le mélange dans des proportions variables et l'une peut être prépondérante par rapport aux autres suivant la nature des substituants  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  ou suivant la nature du solvant.

Conformément à l'invention, les radicaux alkyle ayant de 1 à 18 atomes de carbone, substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s) ou amino, sont de préférence choisis parmi les radicaux hydroxy-2 éthyle, dihydroxy-2,3 propyle, hydroxy-2 propyle, hydroxy-2 éthoxyéthyle, hydroxy-2 éthylaminoéthyle, amino-2 éthyle.

Les radicaux cycloalkyle, substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle(s) ou amino sont de préférence des groupements cycloalkyle en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>. Lorsque  $R_7$  et  $R_8$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatome(s), on entend de préférence les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl 4'-pipérazino, dans lequel le groupement alkyle en position 4' contient de préférence 1 à 6 atomes de carbone, dont l'un est éventuellement substitué par un groupement hydroxyle ou correspond à une thiazolidine.

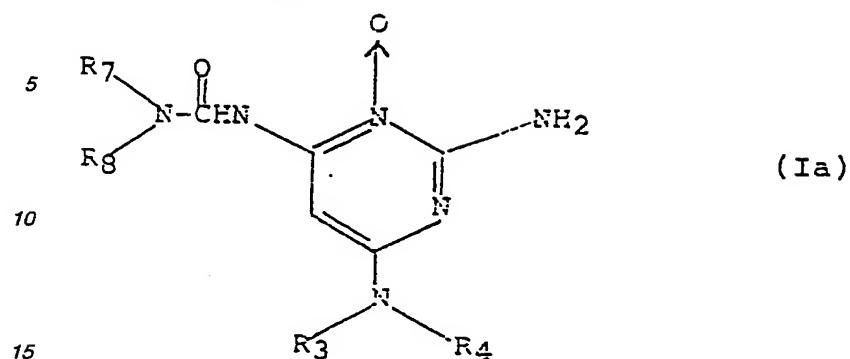
Les composés préférés, conformes à l'invention, sont ceux dans lesquels l'un des groupements  $R_1$  ou  $R_2$  désigne un atome hydrogène, l'autre groupement  $R_2$  ou  $R_1$  étant différent d'hydrogène et répondant à la

55

60

65

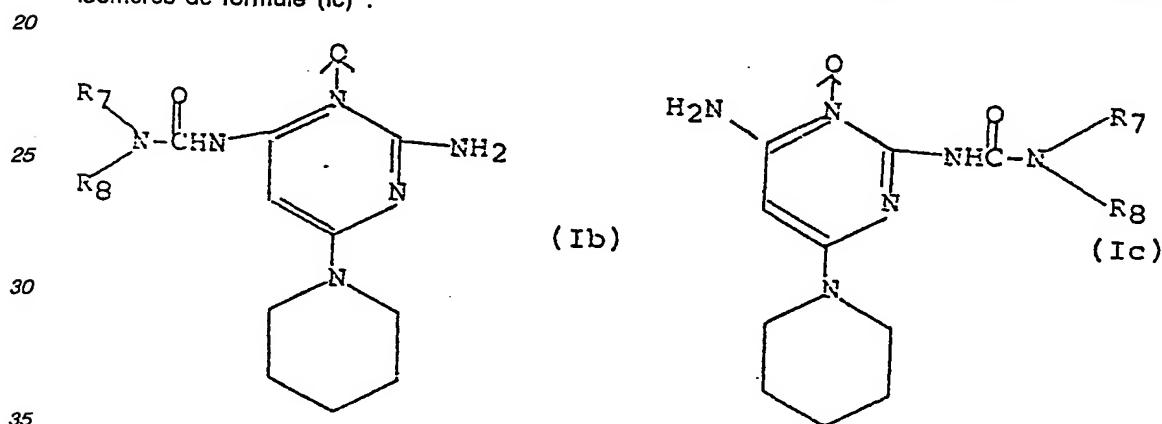
formule (Ia) suivante :



(Ia)

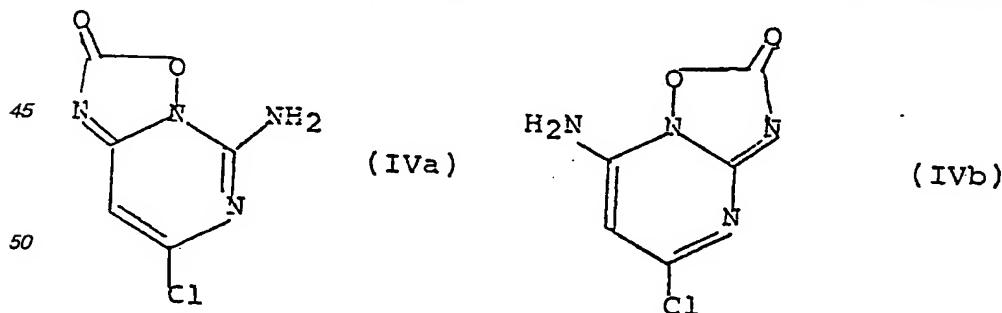
dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations définies dans la formule (I) ci-dessus.

Les composés particulièrement préférés conformes à l'invention sont les composés de formule (Ib) et leurs isomères de formule (Ic) :

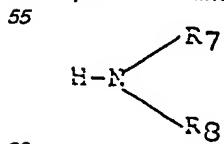


dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

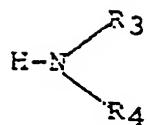
Les composés conformes à l'invention et en particulier les composés de formule (Ia) définis ci-dessus sont préparés selon une première variante, suivant un procédé consistant essentiellement à traiter l'amino-7-chloro-5-oxadiazolo-1,2,4-[2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) ou son isomère de formule (IVb) :



par une amine de formule :



dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, puis à traiter le dérivé en résultant par une amine de formule :



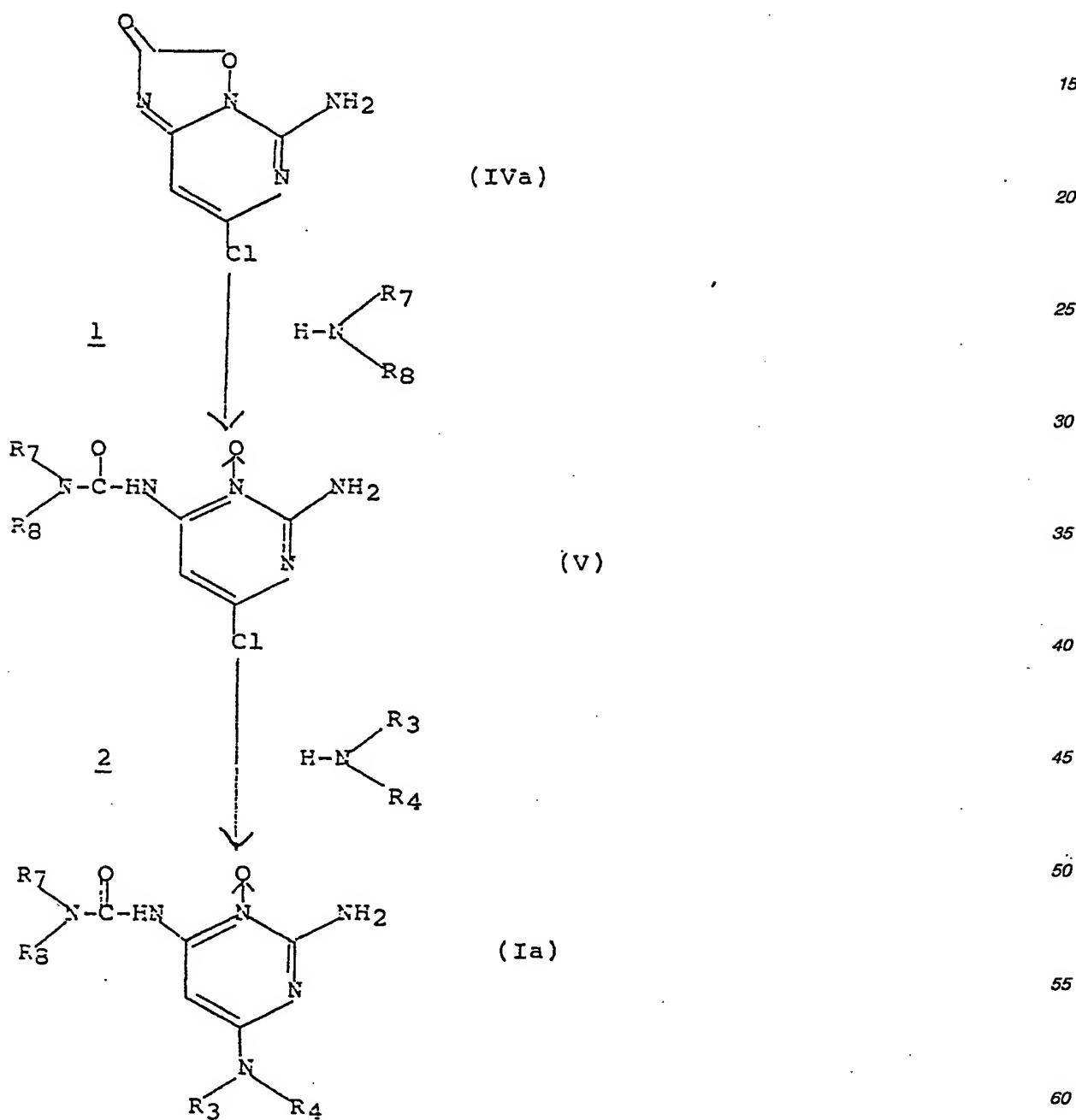
dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations définies ci-dessus.

5

Le procédé conforme à l'invention peut être illustré par le schéma réactionnel A suivant.

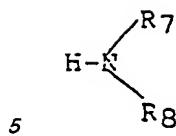
SCHEMA REACTIONNEL A

10

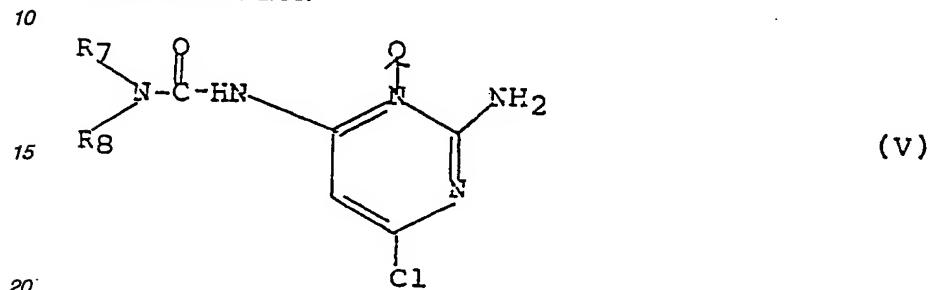


La première étape de ce procédé consiste à traiter l'aminoo-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 par une amine de formule :

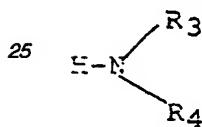
65



dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations définies dans la formule (I) et correspond à l'ouverture du cycle oxadiazolone. On obtient le dérivé de monourée de formule (V) dont la fonction amino dans la position 4 est transformée en urée.



La deuxième étape consiste à faire réagir l'urée de formule (V) sur une amine de formule :

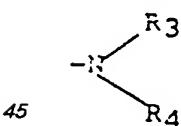


30 pour obtenir les composés conformes à l'invention et plus particulièrement les composés monourées de formule (Ia).

Suivant la basicité et le nombre d'équivalents de l'amine utilisée, il est possible d'obtenir directement les composés de formule (Ia) pour lesquels les groupements amino

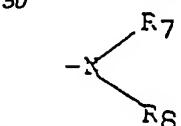


40 sont identiques en utilisant un excès d'amine.  
Suivant la nature du groupement

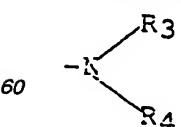


souhaité, il est préférable de procéder en deux étapes et de faire réagir l'urée répondant à la formule (V) avec l'amine correspondante.

Ce procédé est particulièrement intéressant dans le cas où le groupement amino



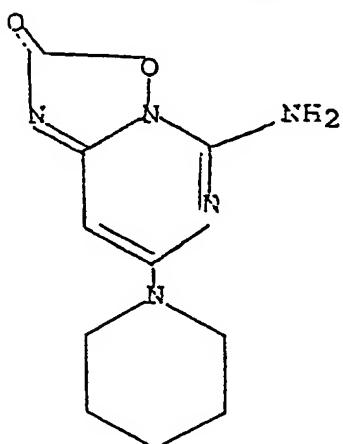
55 est très polaire et le groupement amino



65 désigne un groupement morpholino, pipérazino, N-alkyl-4' pipérazino, N,N-diéthylamino, pipéridino ou pyrrolidino.

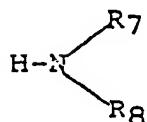
Selon une deuxième variante, on synthétise les composés conformes à l'invention, répondant à la formule

(lb), comme illustré sur le schéma B suivant, avec un rendement quantitatif, en traitant l'aminio-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (VIA) :



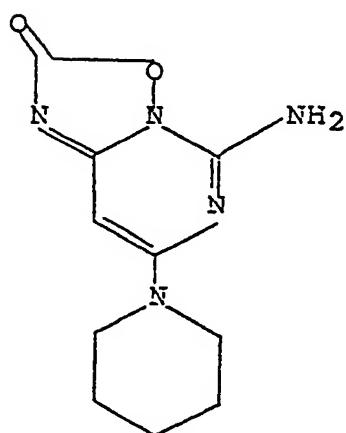
(VIA)

par un équivalent d'amine de formule

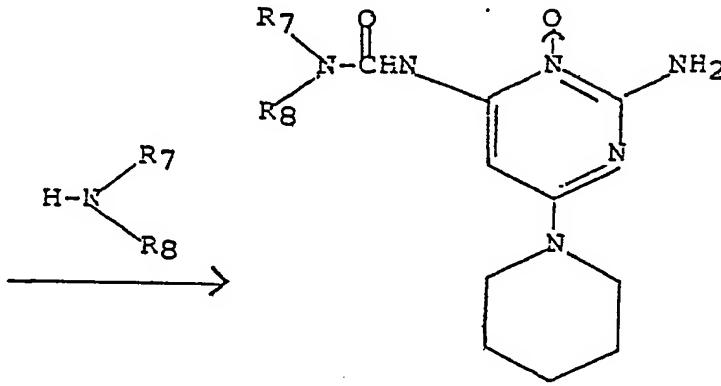


dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, comme illustré dans le schéma réactionnel B suivant :

#### SCHEMA REACTIONNEL B

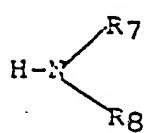


(VIA)



(Ib)

Les composés isomères répondant à la formule (lc) conformes à l'invention, peuvent être obtenus en traitant l'aminio-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 de formule (Vlb) par l'amine de formule



comme illustré dans le schéma réactionnel C suivant :

SCHEMA REACTIONNEL C

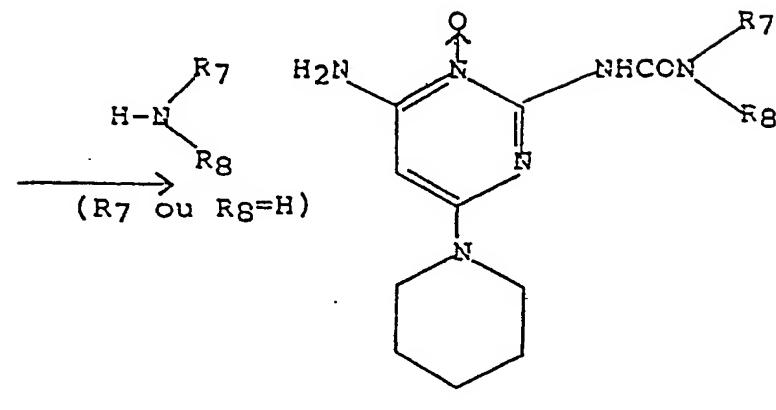
5

10

15

20

25



(VIIb)

(Ic)

30

Cette synthèse est plus particulièrement appropriée lorsqu'on utilise une amine primaire ( $R_7$  ou  $R_8$  désignant un atome d'hydrogène).

En effet, lorsqu'on utilise une amine secondaire telle que la pipéridine, on obtient l'urée (Ic), mais celle-ci, instable, évolue vers son isomère (Ib).

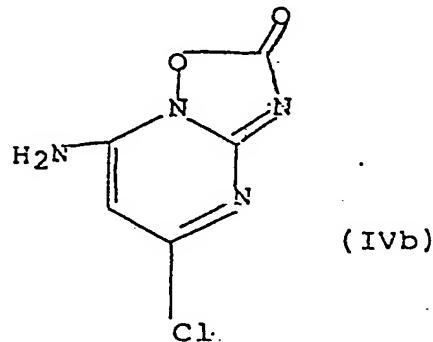
La présente invention a également pour objet de nouveaux dérivés d'oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 et leurs isomères, caractérisés par le fait qu'ils répondent aux formules (IVa) et (IVb) suivantes :

35

40

45

(IVa)



(IVb)

50

Ces dérivés constituent des composés intermédiaires utilisés pour la préparation des composés de formule (I) conformes à l'invention.

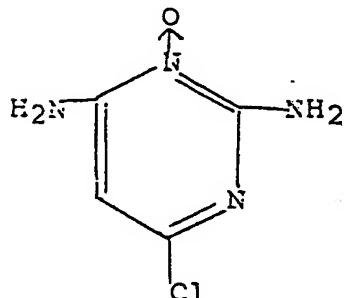
Les composés intermédiaires de formules (IVa) et (IVb), conformes à l'invention, sont préparés suivant un procédé consistant à traiter dans une première étape, la diamino-2,4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidine de formule (VII) :

55

60

65

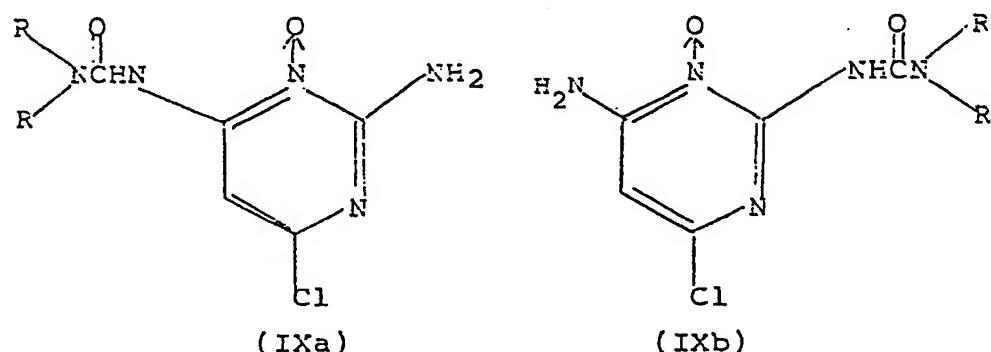
(VII)



par un chlorure de carbamoyle de formule :



dans laquelle R désigne un groupement alkyle, dans un solvant polaire aprotique pour obtenir le mélange de dérivés monourées isomères, de formules (IXa) et (IXb) :



Dans une deuxième étape, on traite le mélange de dérivés monourées (IXa) et (IXb) par un excès de chlorure de carbamoyle de formule (VIII) pour obtenir l'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) et son isomère de formule (IVb).

Ce procédé peut être représenté suivant le schéma réactionnel D suivant :

5

10

15

20

25

30

34

41

4

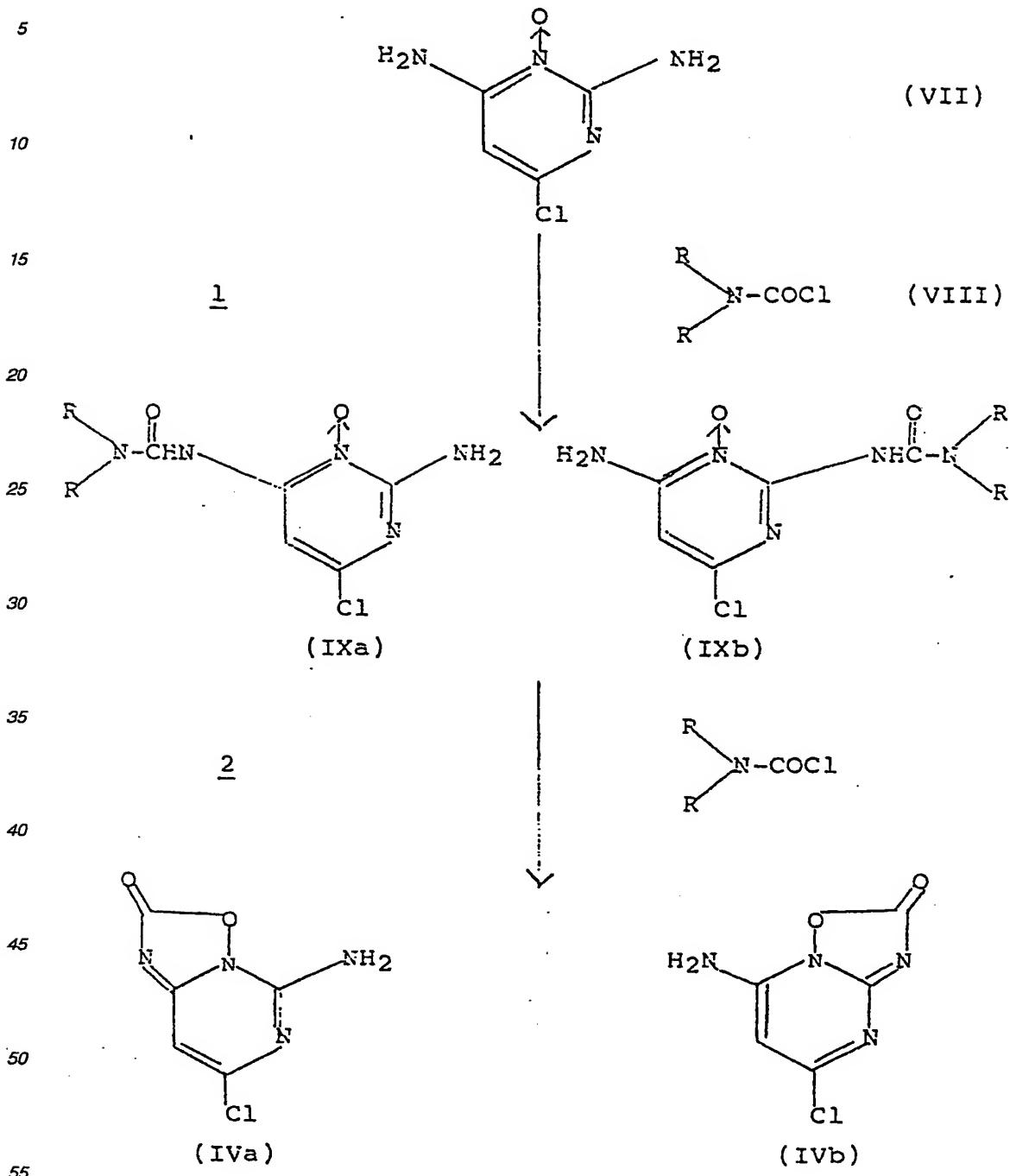
5

5

6

6

## SCHEMA REACTIONNEL D



Au cours de la première étape, on utilise de préférence le chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle. La réaction est mise en oeuvre dans un solvant polaire aprotique tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane ou le dioxane.

60 Le mélange des composés monourées de formules (IXa) et (IXb) est obtenu dans des proportions variant suivant le solvant utilisé.

Ainsi, en utilisant le dioxane comme solvant, le composé de formule (IXb) est majoritaire.

Il n'est pas nécessaire de purifier ce mélange pour mettre en œuvre la deuxième étape de ce procédé.

Lorsque ce dernier est traité dans un excès de chlorure de carbamoyle de formule (VIII), le mélange constitué de l'oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 et de l'oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 est riche en

oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2.

Il est donc possible d'obtenir selon ce procédé avec un bon rendement, l'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) pur.

Les composés conformes à l'invention peuvent être utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment dans les applications topiques.

La demanderesse a constaté d'une façon surprenante que les composés conformes à l'invention présentent un effet cardiovasculaire nettement inférieur à celui des composés dont les fonctions amino en position 2 et/ou 4 sont libres. Ils présentent par ailleurs une bonne stabilité.

Les compositions cosmétiques ou pharmaceutiques qui constituent un autre objet de l'invention sont utilisées, notamment pour traiter le cuir chevelu et plus particulièrement la pelade, la chute des cheveux, l'alopécie, la dermatite desquamante, etc.

Ces compositions sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un support pharmaceutiquement ou cosmétiquement approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou aux formes tautomères de celui-ci et/ou un de ses sels, esters ou amides.

Les compositions conformes à l'invention peuvent comporter tout support approprié pour l'application topique et compatible avec la substance active, les composés pouvant se trouver dans ce support, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, d'émulsions, de lotions, de gels, de sprays ou de suspensions. Elles peuvent être, soit anhydres ou aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés sont présents dans ces compositions dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotions, de gels, de savons ou de shampoings et contiennent dans un support physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, esters ou amides.

La concentration des composés de formule (I) est de préférence comprise dans ces cas-là entre 0,01 et 5% en poids, en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en pharmacie et qui sont inertes vis-à-vis de la substance active. On peut citer à cet effet des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés, la tioxolone; des agents favorisant la repousse des cheveux comme le phénytoïn (diphényle-5,5 imidazolinedione-2,4) ou encore l'iode d'oxapropanium, l'acide rétinoïque et ses dérivés, les composés décrits dans les demandes de brevet EP-A-0220118, EP-A-0232199, FR-A-2600064, FR-A-2601002, FR-A-2599031, EP-A-0260162, GB-A-2197316, l'anthraline et ses dérivés; des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens; des caroténoïdes et, plus particulièrement, le β-carotène, les acids eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et elcosatriynoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

Les compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux consistant à appliquer sur le cuir chevelu au moins une composition telle que définie ci-dessus.

Un autre objet de l'invention est enfin constitué par l'utilisation des composés de formule (I) dans la préparation d'un médicament pour le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

#### EXEMPLE 1

Préparation de la N-(amino-4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2) N',N'-diméthylurée et de son isomère N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-diméthylurée.

A une suspension de 50 g de diamino-2,4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidine dans 500 cm<sup>3</sup> de dioxane anhydre, agitée à température ordinaire, on ajoute rapidement 1,2 équivalent de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle. Le mélange est ensuite porté à une température de 70°C pendant 2 heures. Le produit de départ est totalement transformé. Le mélange est refroidi par un bain de glace. Le produit cristallisé est essoré, lavé à l'éther éthylique, puis séché sous pression réduite.

On obtient 70 g de N-(amino-4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2) N',N'-diméthylurée, contenant environ 10% de son isomère, sous forme de cristaux belges dont le point de fusion est de 192°C.

Le spectre <sup>1</sup>H RMN correspond aux structures attendues.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

EXEMPLE 25 Préparation de l'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2.

A une suspension de 50 g de N-(amino-4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-2) N',N'-diméthylurée dans 500 cm<sup>3</sup> de dioxane agitée à température ordinaire, on ajoute 2 équivalents de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle. Le mélange obtenu est abandonné une nuit à température ambiante, puis porté pendant 24 heures à une température comprise entre 70° et 80°C. A la fin de la réaction, le milieu devient pratiquement homogène. Il est alors versé directement dans 800 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique agité à 0°C.

10 Le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther isopropylique, puis séché sous pression réduite.

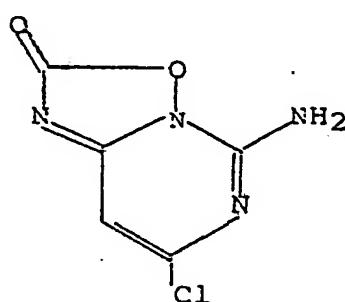
On obtient 33,3 g d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 sous forme de cristaux belges dont le point de fusion est de 247°C.

15 Le spectre <sup>1</sup>H RMN correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Cl N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N	O	Cl
20 Calculé	32,19	1,62	30,03	17,15	19,01
Trouvé	32,38	1,60	30,19	16,97	18,88

25



30

35

40

EXEMPLE 345 Préparation de la N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyil)urée.

A une suspension de 300 mg d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol, agité à température ordinaire sous atmosphère inerte, on ajoute 2 équivalents de pipéridine. La réaction s'effectue en phase hétérogène et au bout de trois heures, le produit de départ est entièrement transformé. Le solide est essoré, lavé à l'éthanol et séché.

50 On obtient 320 mg de N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyil)urée sous forme de cristaux jaune pâle, de point de fusion de 226°C.

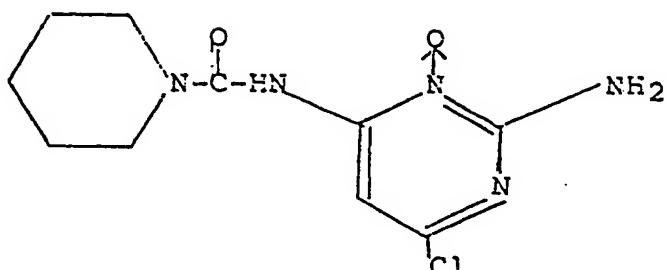
55

60

65

Analyse élémentaire : C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Cl N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	Cl	N	O
Calculé	44,20	5,19	13,05	25,78	11,78
Trouvé	44,27	5,20	13,13	25,99	12,05

EXEMPLE 4Préparation de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée.

A une suspension de 200 mg d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 15 cm<sup>3</sup> de n-butanol, on ajoute 2 équivalents de pipéridine. Le mélange agité est porté à une température de 80°C. Un quart d'heure plus tard, le milieu réactionnel est homogène. Après deux heures, le produit de départ est totalement transformé. Le mélange réactionnel est alors versé dans l'eau. La phase organique est décantée, lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis à l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium.

La solution de butanol est concentrée jusqu'au moment où le produit commence à cristalliser, puis cette solution est glacée. Le solide est essoré et lavé à l'acétone, puis séché.

On obtient 250 mg de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée sous forme de cristaux beiges dont le point de fusion est de 225°C.

Ce produit est analysé sous forme hydratée.

Analyse élémentaire : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>,1/2 H<sub>2</sub>O

	C	H	N	O
Calculé	54,86	7,37	25,59	12,18
Trouvé	54,77	7,33	25,63	11,50

Cette urée est également synthétisée en traitant la N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée de l'exemple 3, par 2 équivalents de pipéridine dans le butanol, porté à 80°C. On obtient quantitativement la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée.

Cette N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée est également préparée à partir de l'amino-7 (pipéridino)-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2.

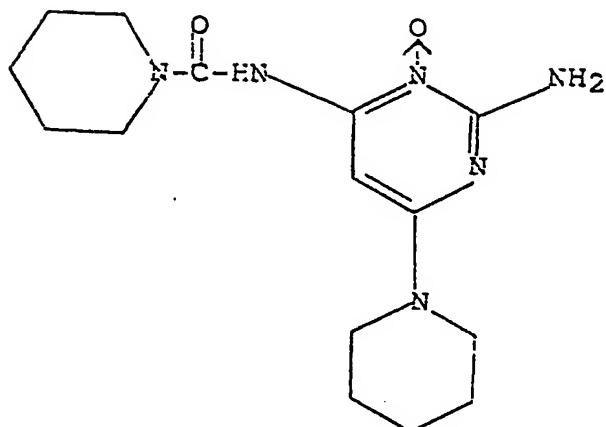
On porte une suspension de 1 g de ce produit dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol avec 2 équivalents de pipéridine à 80°C pendant deux heures. Le milieu réactionnel devient très rapidement homogène.

La solution est alors concentrée jusqu'au moment où les premiers cristaux apparaissent, puis on ajoute de l'éther éthylique pour que le reste de produit cristallise. Le solide est essoré, lavé à l'éther et séché.

On obtient 1,25 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(pentanediyyl)urée sous forme d'aiguilles nacrées dont le point de fusion est de 225°C.

Analyse élémentaire : C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N	O
Calculé	56,43	7,55	26,23	9,99
Trouvé	56,35	7,56	26,28	10,23



#### EXEMPLE 5

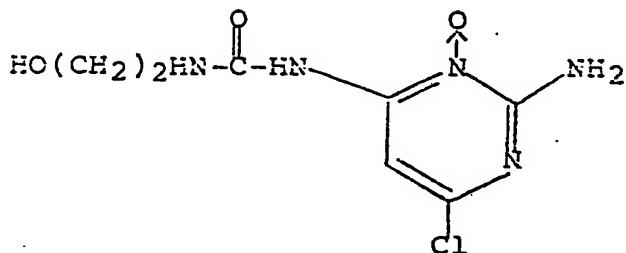
Préparation de la N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxyéthyl)urée.

A une suspension de 1 g d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre, on ajoute 4 équivalents d'éthanol amine. Le mélange agité est porté à une température comprise entre 70° et 80°C pendant six heures. Par refroidissement, le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé à l'éther éthylique, puis séché.

On obtient 0,9 g de N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxyéthyl)urée sous forme d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 254°C.

Analyse élémentaire : C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>Cl N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

	C	H	Cl	N	O
Calculé	33,95	4,07	14,32	28,28	19,38
Trouvé	34,20	4,11	14,51	28,20	19,40



#### EXEMPLE 6

Préparation de la N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxy-2 éthyl)urée.

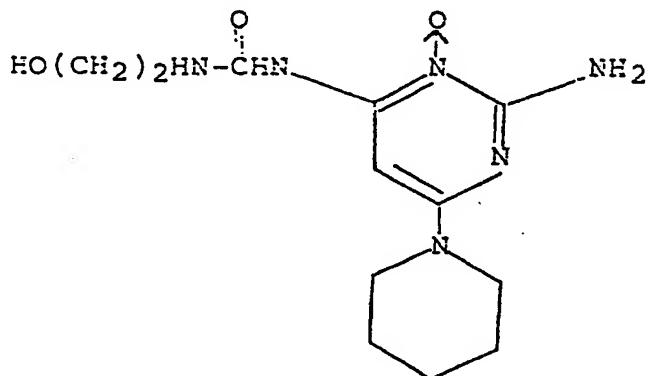
Une suspension de 0,5 g de N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxyéthyl)urée dans 20 cm<sup>3</sup> de butanol-1 et 0,4 cm<sup>3</sup> de pipéridine, est portée à 80°C pendant quatre heures. Temps au bout duquel le produit de départ est entièrement transformé.

Par refroidissement de la solution, le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché.

On obtient 0,350 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxy-2 éthyl)urée sous forme d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 248°C.

Analyse élémentaire : C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

	C	H	N	O
Calculé	48,63	6,80	28,36	16,20
Trouvé	48,61	6,81	28,39	16,23

EXEMPLE 7Préparation de la N-(pyrrolidino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(butanediyl)urée.

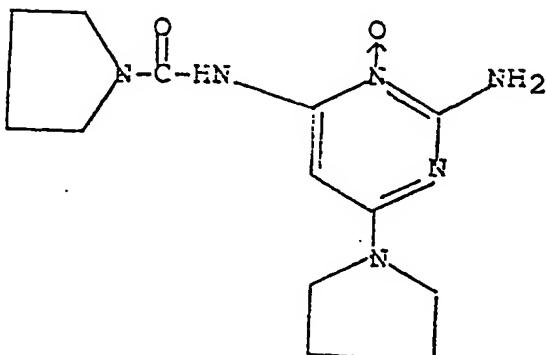
A une suspension de 2 g d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 4 équivalents de pyrrolidine. Ce mélange agité est porté à 80°C pendant 2 heures. Le milieu devient rapidement homogène.

Par refroidissement, le produit attendu cristallise, il est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché.

On obtient 1,9 g de N-(pyrrolidino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(butanediyl)urée sous forme de paillettes nacrées blanches dont le point de fusion est de 240°C.

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N	O
Calculé	53,41	6,90	28,75	10,94
Trouvé	53,31	6,96	28,23	11,22



25

EXEMPLE 8

Préparation de la N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3 propyl)urée.

30 A une suspension de 2 g d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 1,1 équivalent de dihydroxy-2,3 propylamine. Sous agitation, ce mélange est porté trois heures sous reflux. A ce stade, le produit de départ est transformé.

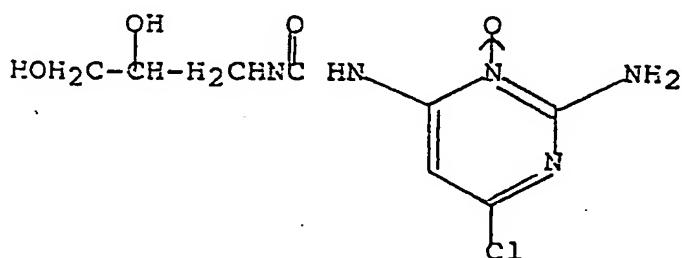
Par refroidissement, le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché.

35 On obtient 1,4 g de N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3 propyl)urée sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 219°C.

Analyse élémentaire : C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>Cl N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	Cl	N	O
Calculé	34,61	4,36	12,77	25,22	23,05
Trouvé	34,73	4,08	12,69	25,17	23,23

45



55

EXEMPLE 9

Préparation du N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3-propyl)urée.

60 Un mélange de 1 g de N-(amino-2 chloro-6 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3 propyl)urée et de 0,7 cm<sup>3</sup> de pipéridine dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, est porté sous reflux pendant 30 heures, temps au bout duquel la

majorité du produit de départ est transformée.

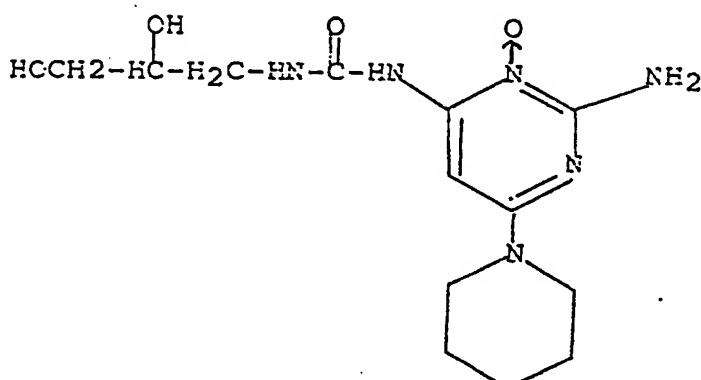
Par refroidissement, le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé à l'éther éthylique et séché.

On obtient 1 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3 propyl)urée sous forme de cristaux blancs de point de fusion 224°C qui sont analysés sous forme hydratée.

5

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 1/2 H<sub>2</sub>O

	C	H	N	O	
Calculé	46,70	6,63	25,14	21,53	10
Trcouvé	46,72	6,54	24,69	21,66	



15

20

25

30

### EXEMPLE 10

#### Préparation du N-(morpholino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(oxa-3 pentanediyle)urée.

Un mélange de 2 g d'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 et de 3,7 cm<sup>3</sup> de morpholine dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, est porté à une température d'environ 70°C pendant deux heures.

Par refroidissement du mélange à 0°C, le produit attendu cristallise. Il est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther éthylique et séché.

On obtient 2,6 g de N-(morpholino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(oxa-3 pentanediyle)urée partiellement sous forme de chlorhydrate.

Ce produit est agité dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau. Par addition de bicarbonate de sodium, on amène le pH de la solution vers 8. Le produit attendu est alors extrait trois fois au chlorure de méthylène. Ces phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium, puis concentrées.

Le solide est recristallisé dans l'éthanol.

On obtient 1,5 g de N-(morpholino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N',N'-(oxa-3 pentanediyle)urée sous forme de paillettes nacrées blanches dont le point de fusion est supérieur à 260°C.

Ce produit est analysé sous forme hydratée.

35

40

45

50

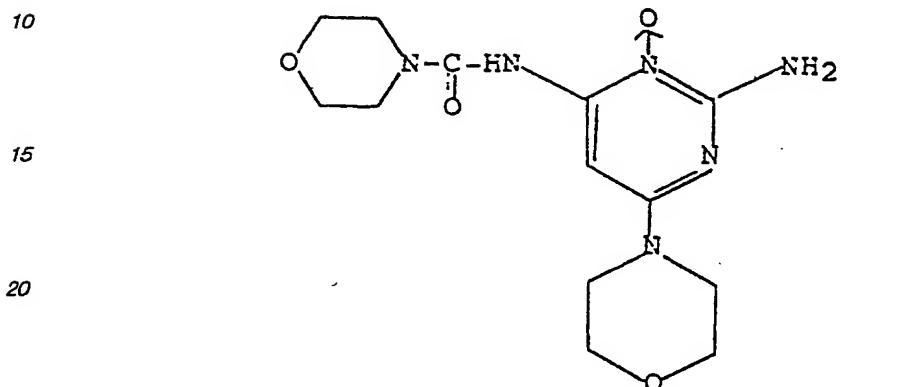
55

60

65

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 1/4 H<sub>2</sub>O

	C	H	N	O
Calculé	47,48	6,28	25,56	20,68
Trouvé	47,41	6,28	25,47	21,30



#### EXEMPLE 11

30

Préparation de la N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2) N'-(hydroxyéthylurée).

A une suspension de 0,5 g d'amino-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 dans 20 cm<sup>3</sup> de butanol-1, on ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'éthanolamine. Le mélange ainsi obtenu est placé sous agitation à une température d'environ 90°C.

35

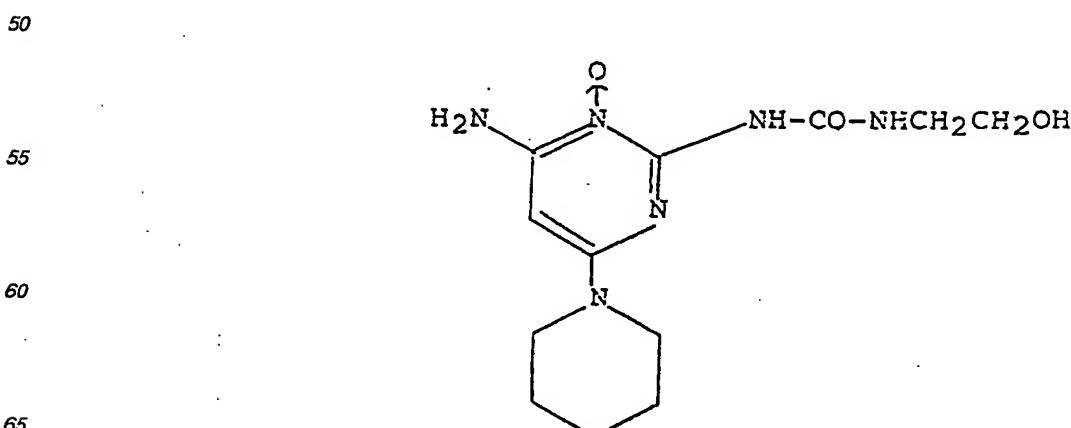
Le milieu devient progressivement homogène. Au bout de quatre heures, le produit de départ est transformé. Le butanol est éliminé par évaporation sous vide et le produit obtenu est agité dans l'actétone. Le solide est essoré, lavé à l'acétone puis séché.

40

On obtient 0,5 g de N-(pipéridino-6 amino-4 oxyde-3 pyrimidinyl-2) N'-(hydroxyéthylurée) sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 174°C.

Analyse élémentaire : C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 1/4 H<sub>2</sub>O

	C	H	N	O
Calculé	47,91	6,87	27,94	17,28
Trouvé	47,66	6,41	27,43	17,55



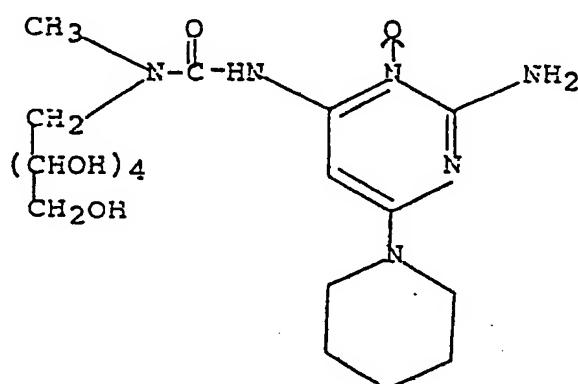
EXEMPLE 12Préparation du N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(méthylglucamine)urée.

A une suspension de 11 g d'amino-7 (pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 dans 300 cm<sup>3</sup> d'éthanol, agitée à température ambiante, on ajoute 9,1 g de N-méthylglucamine. Le mélange est alors porté à 80°C pendant quatre heures. Le milieu réactionnel devient progressivement homogène. Le produit de départ étant totalement transformé, la solution est refroidie à 0°C. Le produit attendu cristallise. Il est essoré et séché.

On obtient 14,5 g de N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(méthylglucamine)urée sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est de 186°C.

Analyse élémentaire : C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>

	C	H	N	O	20
Calculé	47,43	7,02	19,52	26,02	
Trouvé	46,90	7,06	19,27	27,05	

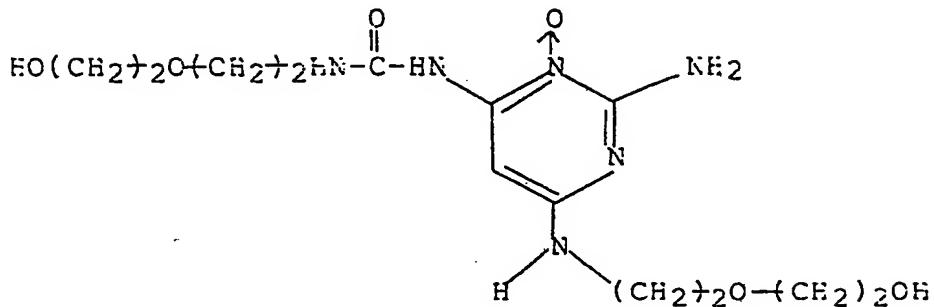
EXEMPLE 13Préparation de la N-(hydroxy-5'oxa-3'pentylamino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4)N'-(hydroxy-5 oxa-3 pentyl)urée.

A une suspension de 2 g d'amino-7 chloro-5 en 2H-oxadiazolo-1,2,4[2,3c]pyrimidinone-2 dans 50 cm<sup>3</sup> de butanol, on ajoute 2,5 équivalents de 2-(2-aminoéthoxy)éthanol ou "diglycolamine".

Ce mélange est alors agité 4 heures à température ordinaire puis placé ensuite 4 heures sous reflux. Le solvant est alors éliminé par évaporation sous vide. Le produit brut est alors dispersé dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol par agitation à température ordinaire. Le solide est essoré puis séché. On obtient 1,5 g de N-(hydroxy-5'oxa-3'pentylamino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4)N'-(hydroxy-5 oxa-3 pentyl)urée sous forme d'une poudre blanche dont le point de fusion est de 214°C.

Analyse élémentaire : C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>

	C	H	N	O
5 Calculé	43,33	6,71	23,32	26,64
Trouvé	43,55	6,69	23,38	26,48



25

EXEMPLES DE COMPOSITIONS

1) On prépare une lotion de composition suivante :

30	- N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(hydroxy-2 éthyl)urée	2 g
	- Propylèneglycol	20 g
	- Alcool éthylique	50 g
35	- Eau qsp	100 g

2) On prépare la lotion destinée à stimuler la repousse des cheveux de la composition suivante :

40	- N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(méthylglucamine)urée	5 g
	- Propylèneglycol	20 g
	- Ethanol	50 g
45	- Eau qsp	100 g

1 à 2 ml de ces lotions sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu; ces applications, éventuellement accompagnées par un massage pour favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux fois par jour.

50 3) On prépare la composition suivante sous forme de gel :

	- N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(méthylglucamine)urée	2 g
55	- Hydroxypropylcellulose vendue par la Société HERCULES sous la dénomination commerciale "KLUCEL G"	3 g
	- Propylèneglycol	20 g
	- Ethanol	50 g
60	- Conservateur qs	
	- Eau qsp	100 g

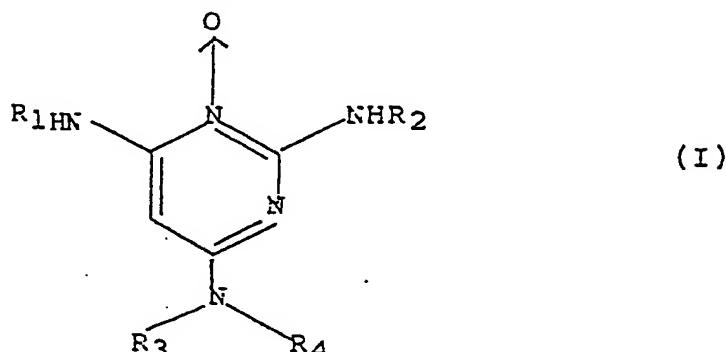
65 4) On prépare la composition suivante sous forme de gel :

- N-(pipéridino-6 amino-2 oxyde-3 pyrimidinyl-4) N'-(dihydroxy-2,3 propyl)urée	3 g	
- Méthylhydroxypropylcellulose vendue par la Société DOW CHEMICAL sous la dénomination commerciale "METHOCEL F"	1 g	5
- Ethanol	40 g	
- Eau qsp	100 g	10

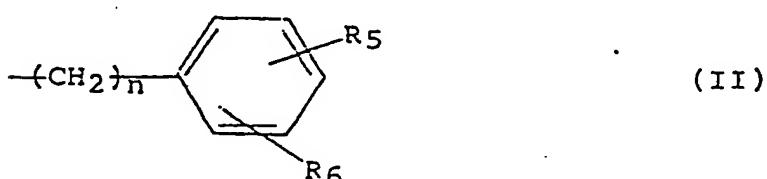
## Revendications

15

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



dans laquelle : R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupement(s) alkyle inférieur, un groupement cycloalcène, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle,  
R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> désignent également un groupement aryle ou aralkyle, répondant à la formule :



dans laquelle :

n peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où R<sub>5</sub> et/ou R<sub>6</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, ou encore un groupement carboxylique, ainsi que les formes salifiables, esters et amides de ces derniers,

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de 3 à 7 atomes de carbone,

R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène ou un groupement carbamoyle, de formule :



sous réserve toutefois que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène, R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle et/ou amino, cette chaîne

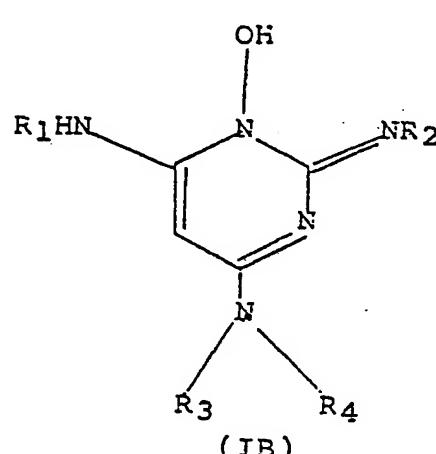
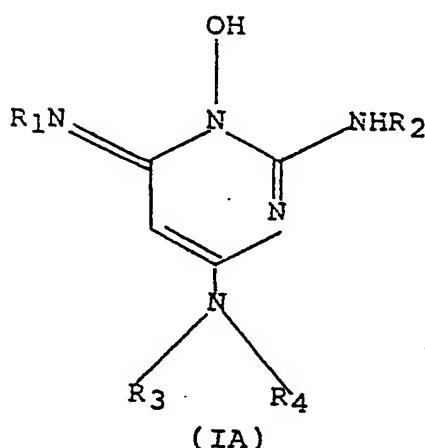
65

alkyle pouvant être éventuellement interrompu par un ou plusieurs hétéroatome(s) choisi(s) parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> désignent également un groupe cycloalkyle, aryle ou aralkyle, substitué par un groupement hydroxyle, amino et/ou carboxylique,

R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent également un reste de sucre,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatomes, ainsi que leur forme tautomère répondant aux formules :

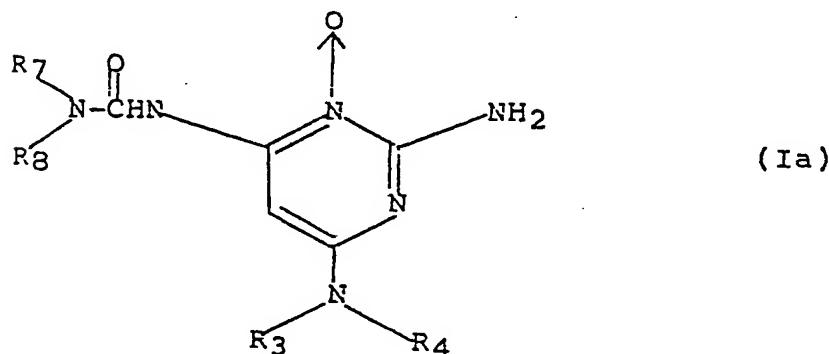


30

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que dans la formule (I), le radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle ou amino, est choisi parmi les radicaux hydroxy-2 éthyle, dihydroxy-2,3 propyle, hydroxy-2 propyle, hydroxy-2 éthoxyéthyle, hydroxy-2 éthylaminoéthyle, amino-2 éthyle, que le groupement hétérocyclique formé par les groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl 4'-pipérazino, dans lequel le groupement alkyle en position 4' contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, dont l'un peut être substitué par un groupement hydroxyle ou thiazolididine.

35

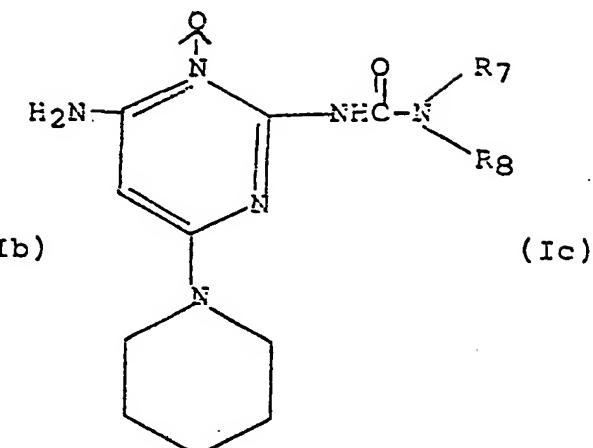
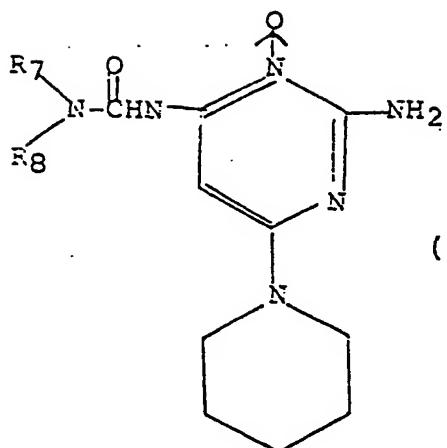
3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule (Ia) suivante :



55

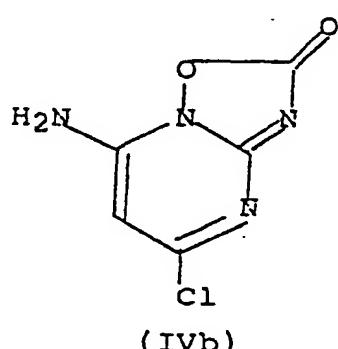
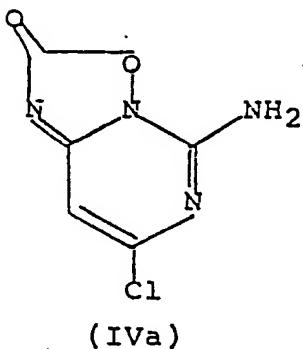
dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification indiquée dans la revendication 1.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il répond aux formules (Ib) et (Ic) :

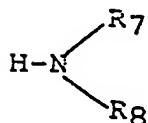


dans lesquelles R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées dans la revendication 1.

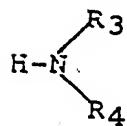
5. Composé intermédiaire servant à la préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il répond aux formules : 20



6. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en particulier des composés répondant à la formule (la) ou leurs isomères, caractérisé par le fait que l'on traite le composé selon la revendication 5 par une amine de formule :

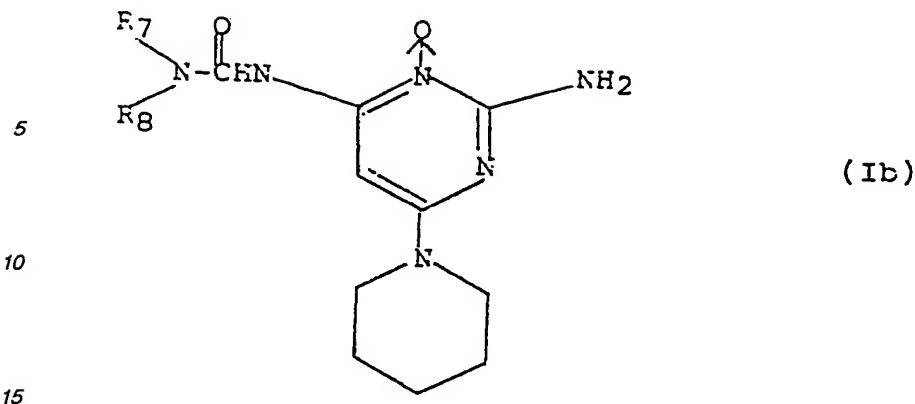


dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées dans la revendication 1, que l'on traite le dérivé monourée résultant par une amine de formule :

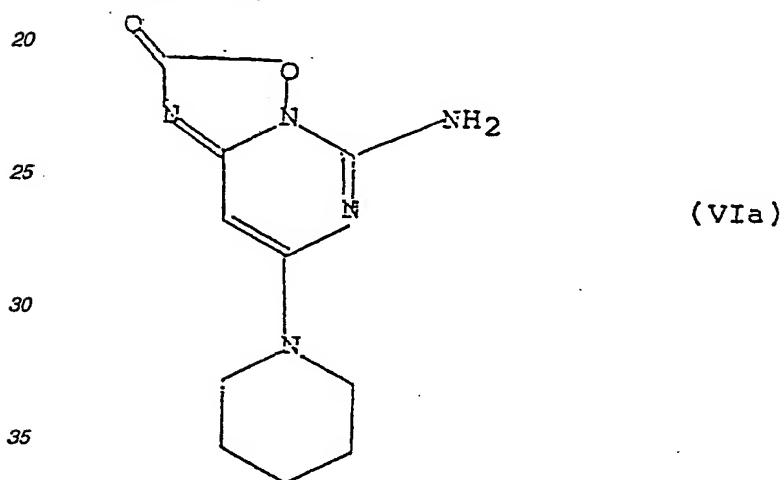


dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations définies dans la revendication 1.

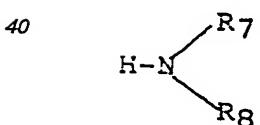
#### **7. Procédé de préparation des composés selon la revendication 4 répondant à la formule (Ib) :**



caractérisé par le fait que l'on traite l'aminio-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (VIa) :

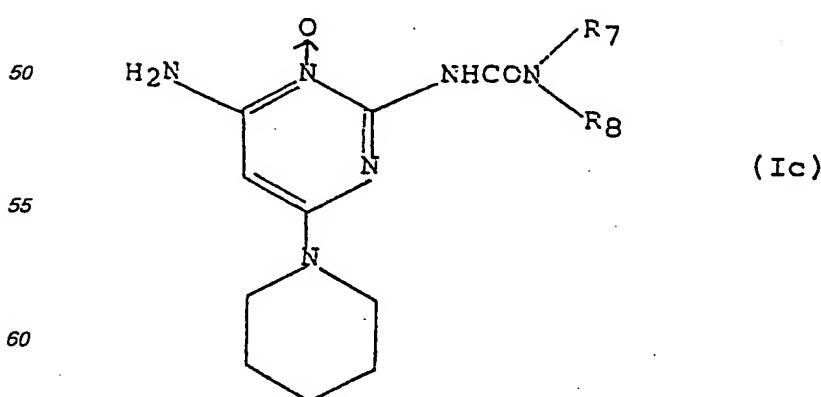


par l'amine de formule :



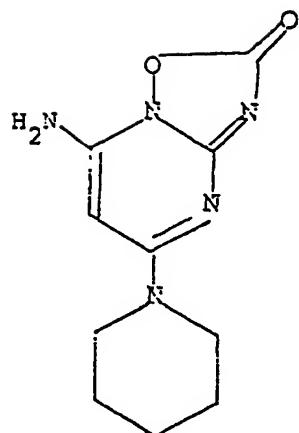
dans laquelle R7 et R8 ont les significations définies dans la revendication 1.

8. Procédé de préparation du composé selon la revendication 4, répondant à la formule (Ic) :



65

dans laquelle R7 ou R8 désigne un hydrogène, caractérisé par le fait que l'on traite l'aminio-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 de formule (VIb) :



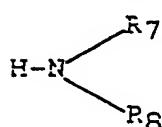
(VIIb)

5

10

15

par une amine primaire de formule :



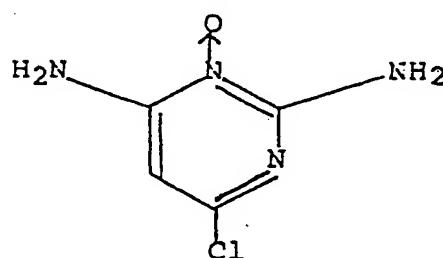
20

25

dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  ont les significations indiquées ci-dessus.

9. Procédé de préparation des composés intermédiaires de formules (IVa) et (IVb) selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'on traite dans une première étape, la diamino-2,4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidine de formule (VII) :

30

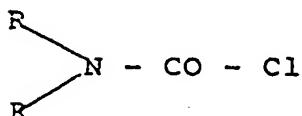


(VII)

35

40

par un chlorure de carbamoyle de formule (VIII) :

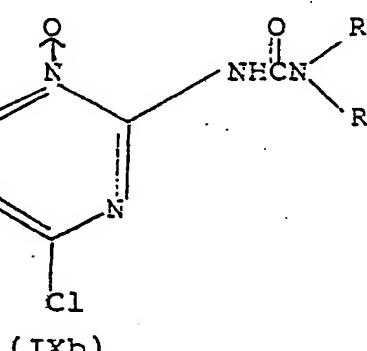
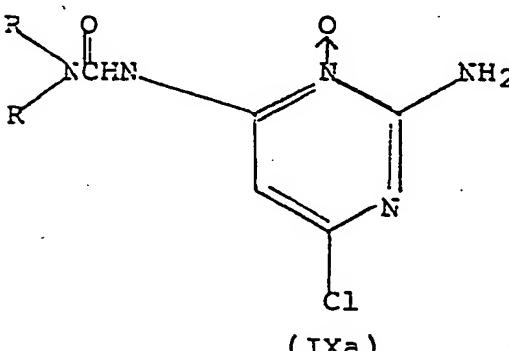


(VIII)

45

dans laquelle  $R$  désigne un groupement alkyle, dans un solvant polaire aprotique, choisi parmi le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane ou le dioxane, pour obtenir le mélange de dérivés monourées isomères de formules (IXa) et (IXb) :

50



(IXa)

(IXb)

55

60

65

que l'on traite cedit mélange par un excès de chlorure de carbamoyle (formule VIII) pour obtenir l'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) et son isomère de formule (IVb).

5 10. Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, d'émulsions, de lotions, de gels, de sprays ou de suspensions anhydres ou aqueuses, contenant au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont présents dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier entre 0,2 et 5% en poids.

13. Composition cosmétique selon la revendication 10, sous forme de lotions, de gels, de savons, de shampoings, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support physiologiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques, des agents favorisant la repousse des cheveux, des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non stéroïdiens, des caroténoïdes, des acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et elcosatriynoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

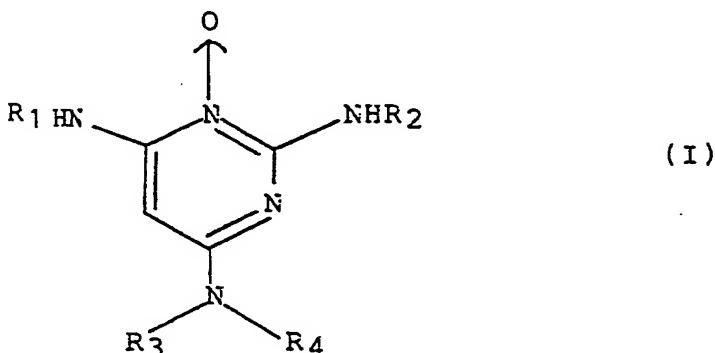
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants.

25 16. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait qu'on applique sur le cuir chevelu au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 10 à 15.

17. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

30 Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

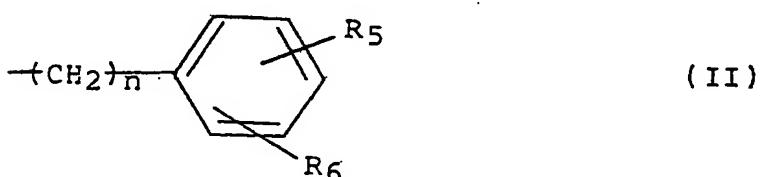
1. Procédé de préparation du composé qui répond à la formule :



dans laquelle :

50 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupement(s) alkyle inférieur, un groupement cycloalcène, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle,

R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> désignent également un groupement aryle ou aralkyle, répondant à la formule :



dans laquelle :

n peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où R<sub>5</sub> et/ou R<sub>6</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent

hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, ou encore un groupement carboxylique, ainsi que les formes salifiées, esters et amides de ces derniers.

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de 3 à 7 atomes de carbone,

R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène ou un groupement carbamoyle, de formule :



5

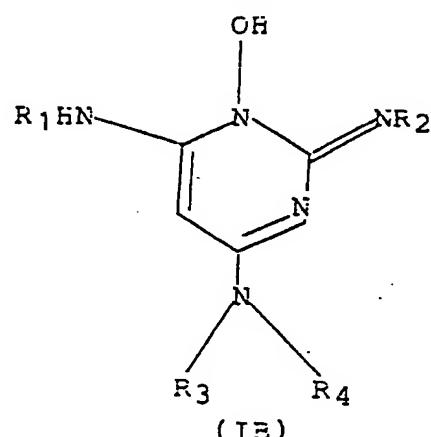
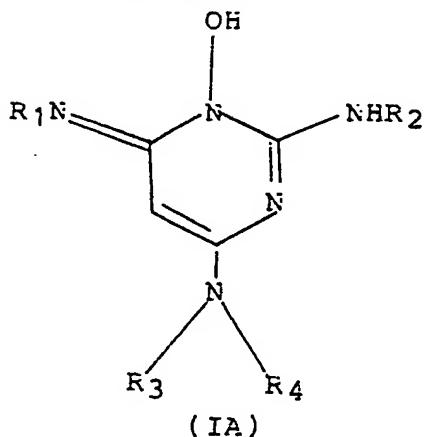
10

sous réserve toutefois que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène, R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle et/ou amino, cette chaîne alkyle pouvant être éventuellement interrompue par un ou plusieurs hétéroatome(s) choisi(s) parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> désignent également un groupe cycloalkyle, aryle ou aralkyle, substitué par un groupement hydroxyle, amino et/ou carboxylique,

R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent également un reste de sucre,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatomes, ainsi que sa forme tautomère répondant aux formules :



25

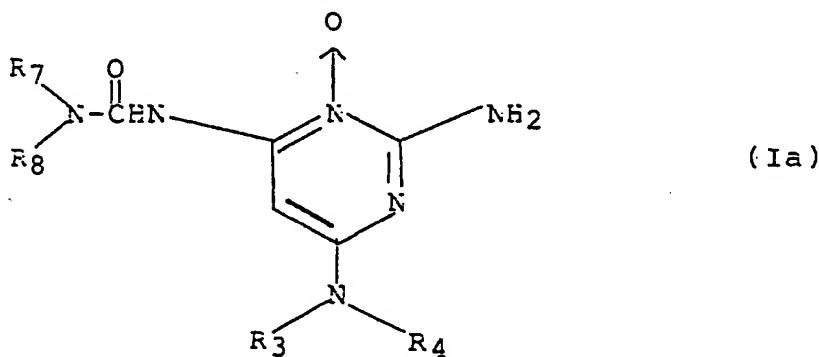
30

35

40

caractérisé par le fait que :

(A) pour préparer des composés répondant à la formule (Ia) :



45

50

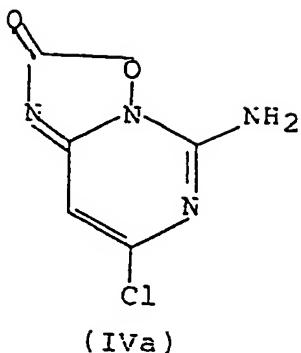
55

dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification indiquée ci-dessus ou leurs isomères, on traite l'amino-7 chloro-5 oxadiazolo-1,2,4[2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) ou son isomère de formule (IVb) :

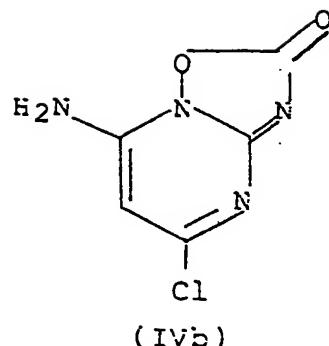
60

65

5



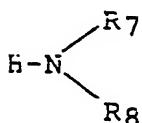
10



15

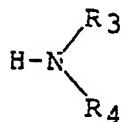
par une amine de formule :

20



dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, dans une première étape, puis on traite le dérivé monourée résultant par une amine de formule :

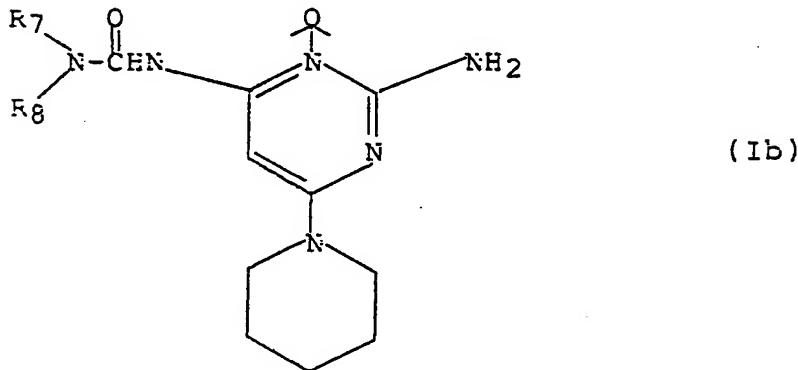
25



30

dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations indiquées ci-dessus ;  
(B) Pour préparer les composés répondant à la formule (Ib) :

35



40

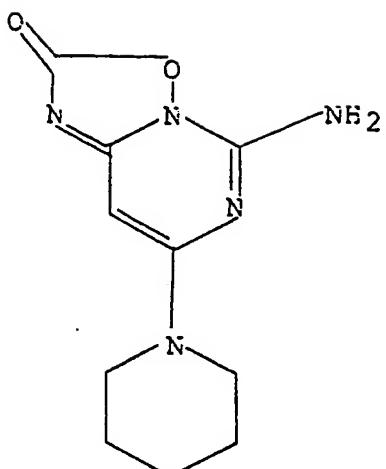
45

dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, on traite l'aminoo-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4[2,3c] pyrimidinone-2 de formule (Vla) :

55

60

65



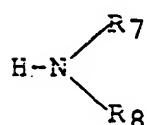
(VIa)

5

10

15

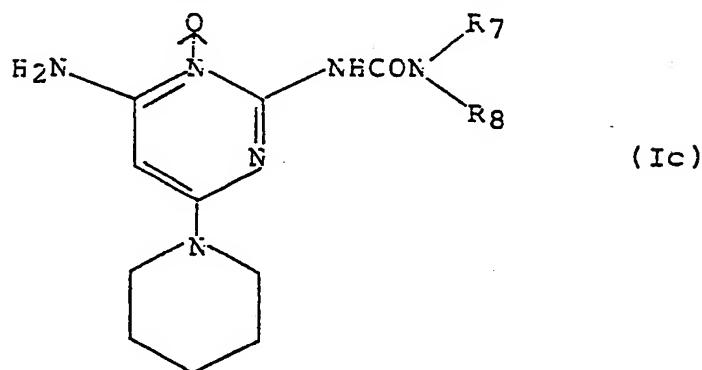
par l'amine de formule :



20

25

(C) Pour préparer les composés répondant à la formule (Ic) :



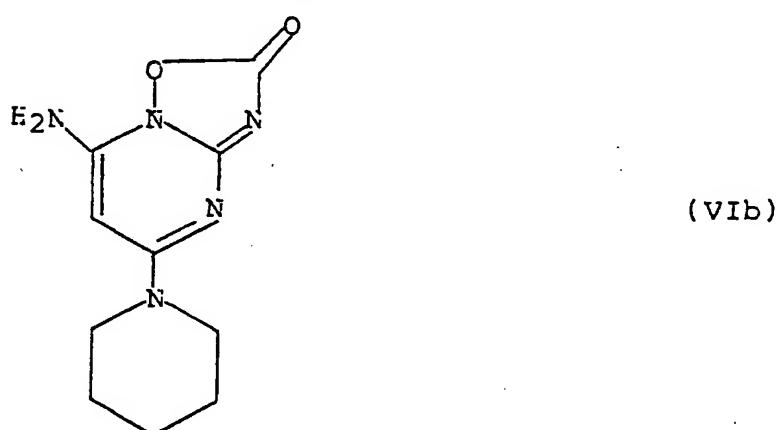
(Ic)

30

35

40

dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, on traite l'aminoo-7-pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 de formule (Vib) :



(Vib)

45

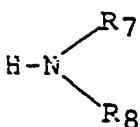
50

55

60

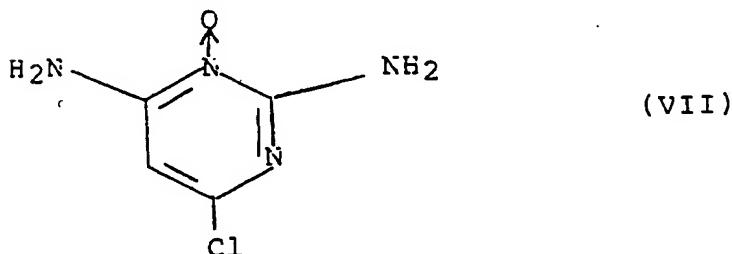
par une amine primaire de formule :

65



2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que dans la formule (I), le radical alkyle en C1-C<sub>18</sub> substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle ou amino, est choisi parmi les radicaux hydroxy-2 éthyle, dihydroxy-2,3 propyle, hydroxy-2 propyle, hydroxy-2 éthoxyéthyle, hydroxy-2 éthylaminoéthyle, amino-2 éthyle, que le groupement hétérocyclique formé par les groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl 4'-pipérazino, dans lequel le groupement alkyle en position 4' contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, dont l'un peut être substitué par un groupement hydroxyle ou thiazolidine.

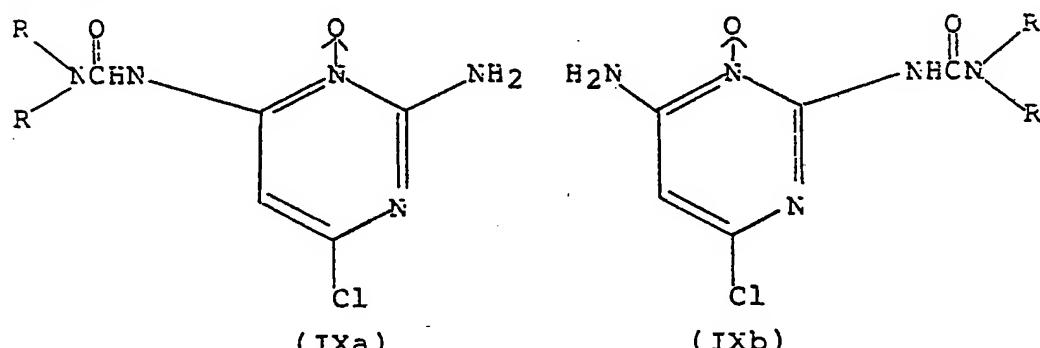
10 3. Procédé de préparation des composés intermédiaires de formules (IVa) et (IVb) tels que définis dans la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on traite dans une première étape, la diamino-2,4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidine de formule (VII) :



30 par un chlorure de carbamoyle de formule (VIII) :



35 dans laquelle R désigne un groupement alkyle, dans un solvant polaire aprotique, choisi parmi le diméthyl-sulfoxyde, le tétrahydrofurane ou le dioxane, pour obtenir le mélange de dérivés monourées isomères de formules (IXa) et (IXb) :



55 que l'on traite cedit mélange par un excès de chlorure de carbamoyle (formule VIII) pour obtenir l'amino-7 chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) et son isomère de formule (IVb).

4. Composition cosmétique sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support physiologiquement acceptable approprié pour une application topique, au moins un des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 2 dans une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

60 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques, des agents favorisant la repousse des cheveux, des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non stéroïdiens, des caroténoïdes, des acides elcosatéraynoïque-5,8,11,14 et elcosatriynoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

65 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 5, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents

modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants.

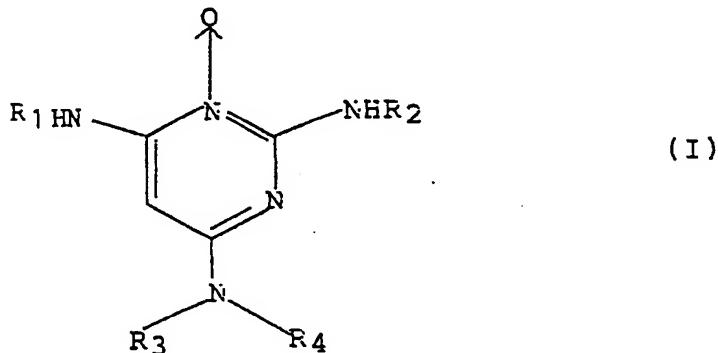
7. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme d'onguent, de tincture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de gel, de spray, de suspension anhydre ou aqueuse, destinée au traitement des maladies du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on incorpore dans un support pharmaceutiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé selon la revendication 1 ou 2 dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids et de préférence entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

5

10

**Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR**

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :



15

20

25

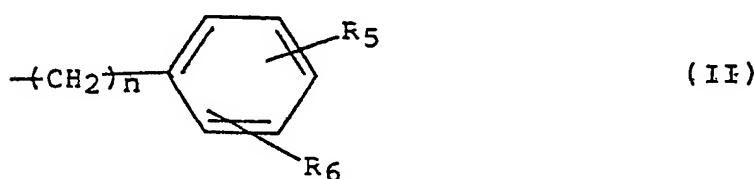
dans laquelle :

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alcényle ayant 2 à 18 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupement(s) alkyle inférieur, un groupement cycloalcène, les groupements alkyle, alcényle ou cycloalkyle pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle,

30

R<sub>3</sub> et/ou R<sub>4</sub> désignent également un groupement aryle ou aralkyle, répondant à la formule :

35



40

dans laquelle :

n peut prendre les valeurs de 0 à 4 et où R<sub>5</sub> et/ou R<sub>6</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un groupement nitro, hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, ou encore un groupement carboxylique, ainsi que les formes salifiées, esters et amides de ces derniers,

45

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, peuvent former un hétérocycle de 3 à 7 atomes de carbone,

50

R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène ou un groupement carbamoyle, de formule :



55

sous réserve toutefois que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ne désignent pas simultanément un atome d'hydrogène,

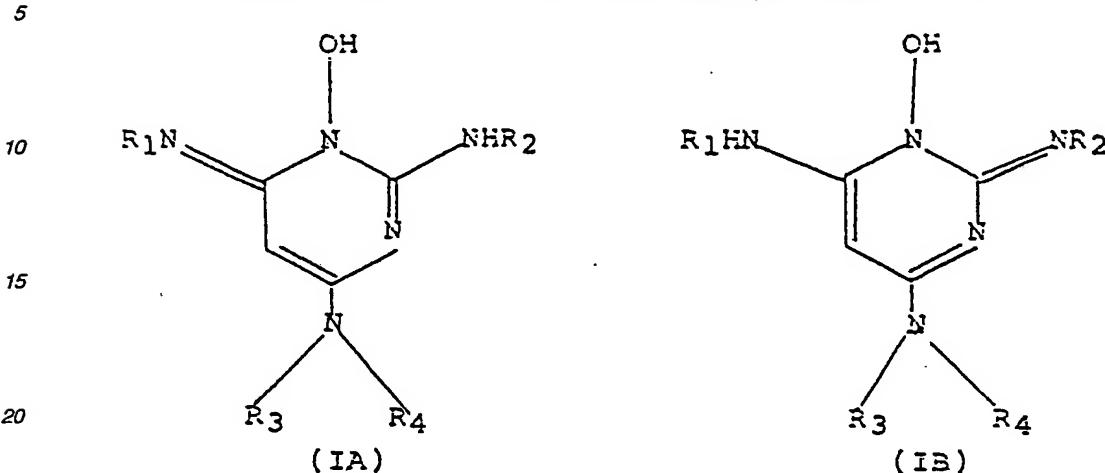
60

R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle et/ou amino, cette chaîne alkyle pouvant éventuellement interrompue par un ou plusieurs hétéroatome(s) choisi(s) parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène,

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> désignent également un groupe cycloalkyle, aryle ou aralkyle, substitué par un groupement

65

hydroxyle, amino et/ou carboxylique,  
 R<sub>7</sub> et/ou R<sub>8</sub> désignent également un reste de sucre,  
 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle comportant un ou plusieurs hétéroatomes, ainsi que leur forme tautomère répondant aux formules :

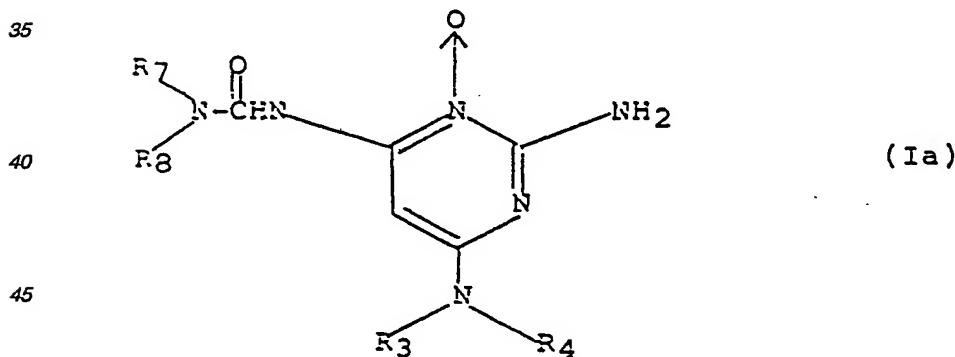


25

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que dans la formule (I), le radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> substitué par un ou plusieurs groupement(s) hydroxyle ou amino, est choisi parmi les radicaux hydroxy-2 éthyle, dihydroxy-2,3 propyle, hydroxy-2 propyle, hydroxy-2 éthoxyéthyle, hydroxy-2 éthylaminoéthyle, amino-2 éthyle, que le groupement hétérocyclique formé par les groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi les groupements morpholino, pipéridino, pyrrolidino, pipérazino, N-alkyl 4'-pipérazino, dans lequel le groupement alkyle en position 4' contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, dont l'un peut être substitué par un groupement hydroxyle ou thiazolidine.

30

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, caractérisé par le fait qu'il répond à la formule (Ia) suivante :



dans laquelle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la signification indiquée dans la revendication 1.

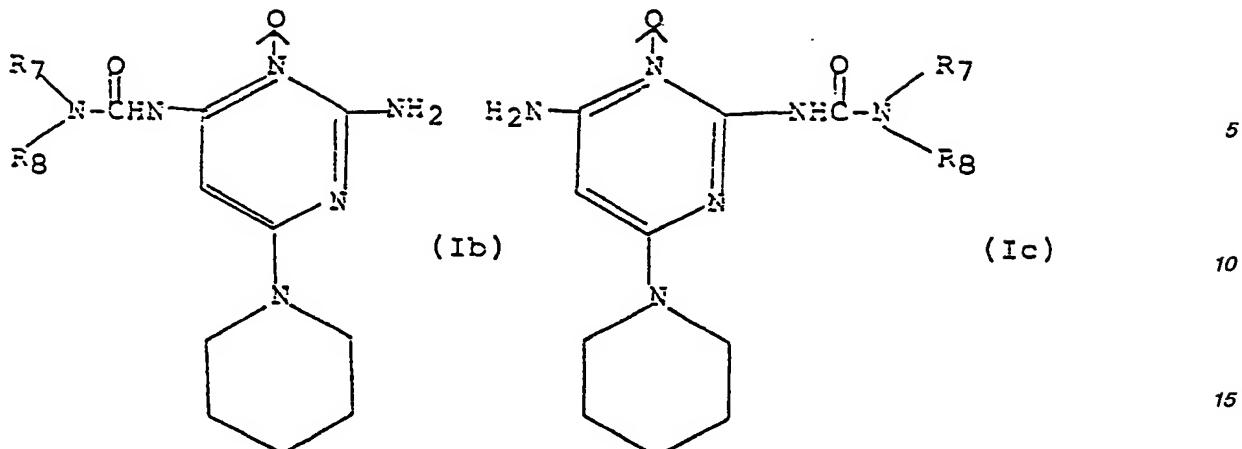
50

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il répond aux formules (Ib) et (Ic) :

55

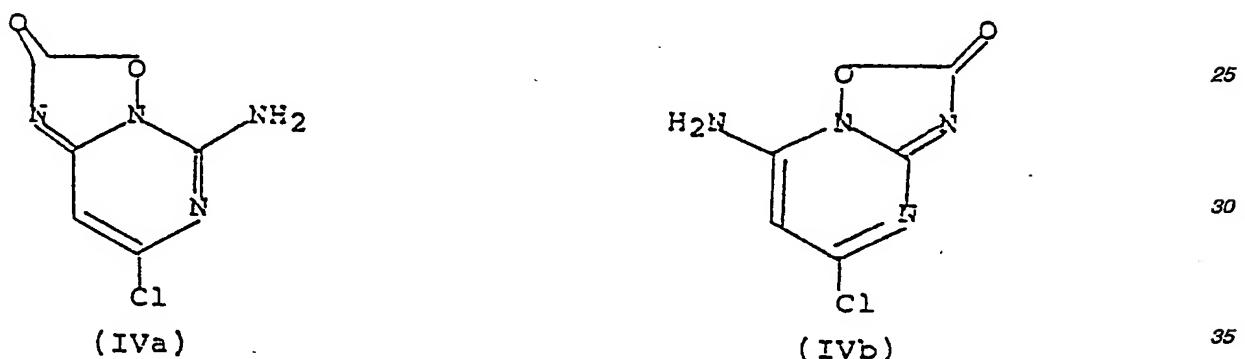
60

65



dans lesquelles R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées dans la revendication 1.

5. Composé intermédiaire servant à la préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il répond aux formules : 20



6. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en particulier des composés répondant à la formule (la) ou leurs isomères, caractérisé par le fait que l'on traite le composé selon la revendication 5 par une amine de formule :

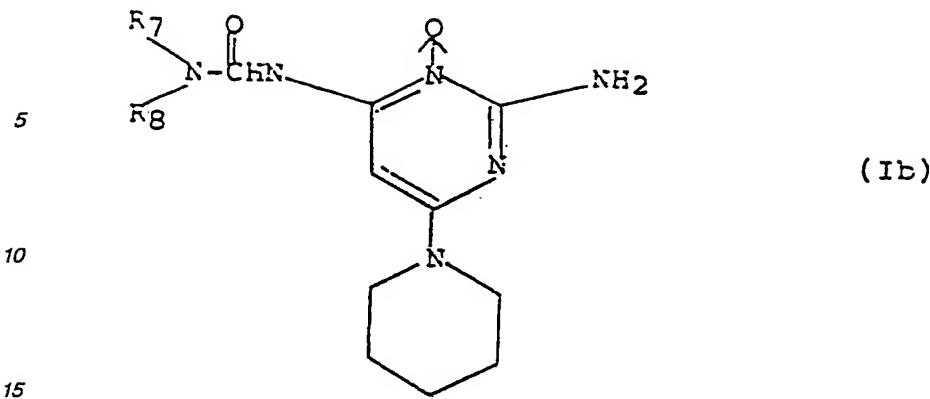


dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées dans la revendication 1, que l'on traite le dérivé monourée résultant par une amine de formule :

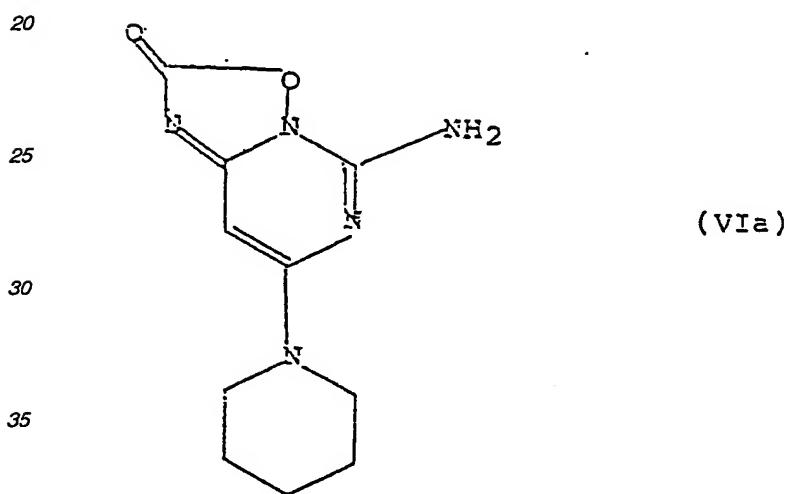


dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont les significations définies dans la revendication 1.

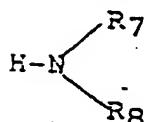
#### **7. Procédé de préparation des composés selon la revendication 4 répondant à la formule (Ib) :**



caractérisé par le fait que l'on traite l'aminio-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (Vla) :

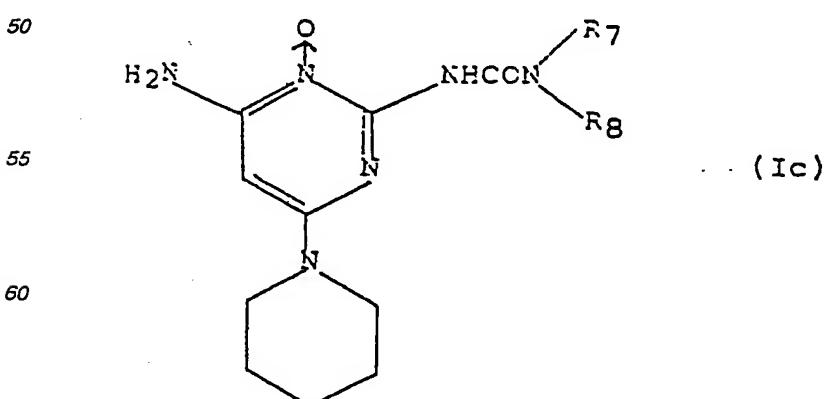


40 par l'amine de formule :

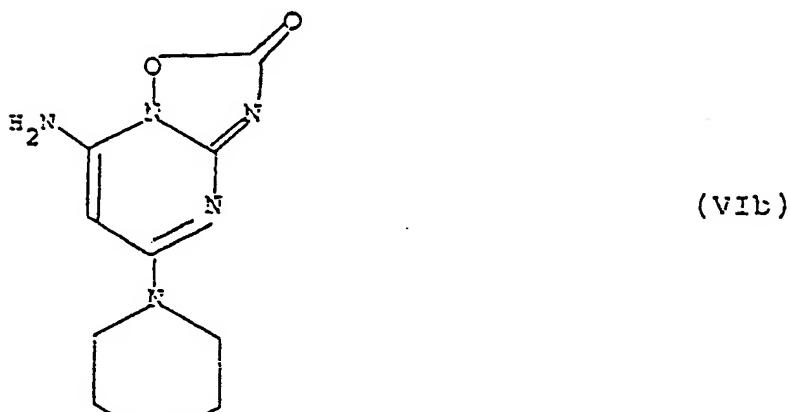


dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations définies dans la revendication 1.

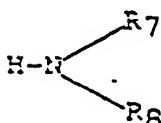
8. Procédé de préparation du composé selon la revendication 4, répondant à la formule (Ic) :



dans laquelle R<sub>7</sub> ou R<sub>8</sub> désigne un hydrogène, caractérisé par le fait que l'on traite l'aminoo-7 pipéridino-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3a] pyrimidinone-2 de formule (VIb) :

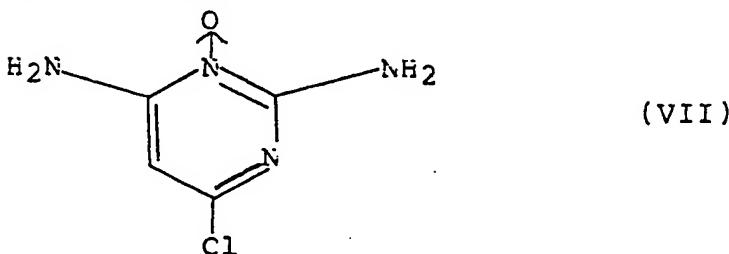


par une amine primaire de formule :



dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont les significations indiquées ci-dessus.

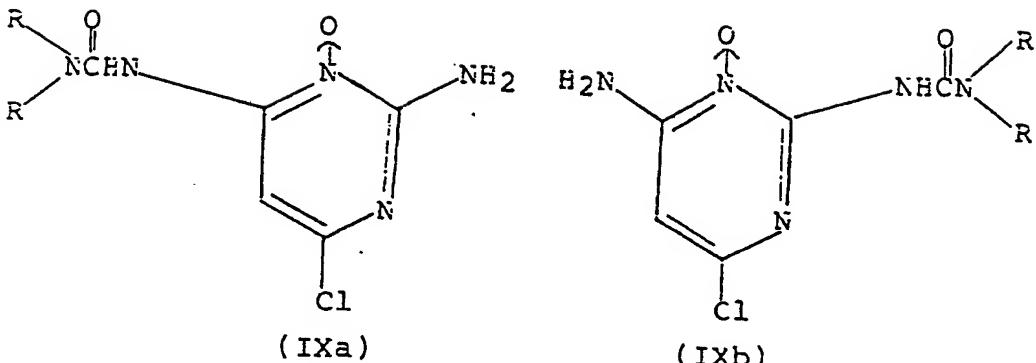
9. Procédé de préparation des composés intermédiaires de formules (IVa) et (IVb) selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'on traite dans une première étape, la diamino-2,4 chloro-6 oxyde-3 pyrimidine de formule (VII) :



par un chlorure de carbamoyle de formule (VIII) :



dans laquelle R désigne un groupement alkyle, dans un solvant polaire aprotique, choisi parmi le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane ou le dioxane, pour obtenir le mélange de dérivés monourées isomères de formules (IXa) et (IXb) :



que l'on traite cedit mélange par un excès de chlorure de carbamoyle (formule VIII) pour obtenir l'amino-7-chloro-5-2H-oxadiazolo-1,2,4 [2,3c] pyrimidinone-2 de formule (IVa) et son isomère de formule (IVb).

10. Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

11. Composition cosmétique selon la revendication 10, sous forme de lotions, de gels, de savons, de shampoings, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un support physiologiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait qu'elle contient en plus des agents hydratants, des agents antiséborrhéiques, des agents favorisant la repousse des cheveux, des agents anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non stéroïdiens, des caroténoïdes, des acides eicosatéraynoïque-5,8,11,14 et elcosatriynoïque-5,8,11 et leurs esters et amides.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants.

14. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, destinée au traitement des maladies du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on incorpore dans un support pharmaceutiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids et de préférence entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

15. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait qu'on applique sur le cuir chevelu au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 10 à 13.

45

50

55

60

65



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 89 40 2001

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	WO-A-8 600 616 (BAZZANO) * Pages 1-3; revendications * ----	1,4,10-17	C 07 D 239/50 C 07 D 498/04 A 61 K 7/06
A	EP-A-0 042 669 (UPJOHN) * Revendications * -----	1,5	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 239/00 C 07 D 498/00
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
LA HAYE	06-11-1989	FRANCOIS J.C.L.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
A : arrière-plan technologique	D : cité dans la demande		
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons		
P : document intercalaire	& : membre de la même famille; document correspondant		